

特发性黄斑裂孔治疗进展

李清坚, 张瑜, 王志良

作者单位: (200000) 中国上海市, 复旦大学附属华山医院眼科
作者简介: 李清坚, 复旦大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王志良, 毕业于复旦大学, 博士, 教授, 主任医师, 主任, 研究方向: 眼底病. ophwzl@163.com

收稿日期: 2017-09-05 修回日期: 2017-12-20

关键词: 特发性黄斑裂孔; 内界膜剥除术; 药物玻璃体溶解术; 气体玻璃体溶解术; 综述

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.12

引用: 李清坚, 张瑜, 王志良. 特发性黄斑裂孔治疗进展. 国际眼科杂志 2018; 18(2): 255-258

Current management of idiopathic macular hole

Qing-Jian Li, Yu Zhang, Zhi-Liang Wang

Department of Ophthalmology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200000, China

Correspondence to: Zhi - Liang Wang. Department of Ophthalmology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200000, China. ophwzl@163.com

Received: 2017-09-05 Accepted: 2017-12-20

Abstract

• Idiopathic macular hole (IMH) refers to full thickness defect of retinal neurepithelium layer in macular area with unclear reasons. Early IMH can be observed. Vitrectomy combined with internal limiting membrane (ILM) peeling is a conventional method for treating IMH. The continuous improvement and innovation of ILM surgery contribute greatly to the diversity and maturation of IMH treatment. At present, the pharmacological vitreolysis and pneumatic vitreolysis have gradual progress in the prevention and treatment of IMH. In this article we review the current management of IMH.

• **KEYWORDS:** idiopathic macular hole; internal limiting membrane; pharmacological vitreolysis; pneumatic vitreolysis; review

Citation: Li QJ, Zhang Y, Wang ZL. Current management of idiopathic macular hole. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(2): 255-258

摘要

特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 是指原因不明、发生于黄斑区域视网膜神经上皮层的全层组织缺损。早期直径较小的 IMH 可以进行观察随访, 玻璃体切割术联合视网膜内界膜 (internal limiting membrane, ILM) 剥除术是目前主要的治疗方法, ILM 手术方式的不断改进和创新, 使 IMH 的治疗方法多样化、成熟化。目前药物玻璃体溶解术 (pharmacological vitreolysis)、气体玻璃体溶解术 (pneumatic vitreolysis) 的应用对 IMH 的预防及治疗有着广阔的前景。本文就 IMH 的治疗方法作一综述。

0 引言

黄斑裂孔 (macular hole, MH) 是指发生于黄斑区域视网膜神经上皮层的全层组织缺损, 为各种原因造成黄斑区域视网膜内界膜至感光细胞层的组织缺损。特发性黄斑裂孔 (idiopathic macular hole, IMH) 是指无明显相关原发眼部病变的 MH。其起病隐匿, 病程进展缓慢, 早期可无明显症状, 随着病情进展, 患者常出现中心视力下降、视物变形等临床表现。女性患者多见, 发病年龄多在 50 ~ 70 岁, 在人群中的发病率约 7.8/100000^[1]。早期 IMH 可观察随访, 后期则需要干预治疗, 干预方式包括药物及手术治疗。而不同的干预方式亦呈现不同的效果。

1 观察随访

玻璃体黄斑黏连 (vitreomacular adhesion, VMA), 特别是玻璃体黄斑牵拉 (vitreomacular traction, VMT) 可能是 IMH 形成的原因^[2]。随着年龄增长, 玻璃体后脱离 (posterior vitreous detachment, PVD) 是一个常见的现象。近期的研究显示 VMT 自发缓解率为 30% ~ 40%^[3-5], 特别是光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 的诞生及发展为精确诊断提供可能^[6]。因此, 观察随访可能是一个可行的方式。此外, 早期 (直径 < 250 μm) IMH 能通过 Müller 细胞和神经胶质细胞的桥样增殖进行自我修复而闭合^[6-10]。但是, 目前仍无法预测哪些 VMT 能够自发缓解, 哪些最终会发展为全层 MH^[11]。并且如果 MH 修复失败, 星形神经胶质细胞、肌成纤维细胞和 Müller 细胞等在视网膜内界膜 (internal limiting membrane, ILM) 上增殖收缩, 可能导致 IMH 的进一步增大^[6-7, 12]。所以, 在观察到 IMH 进一步发展后, 应积极采取有效的治疗措施。

2 药物玻璃体溶解术

药物玻璃体溶解术 (pharmacological vitreolysis) 是指通过药物诱导 PVD。药物包括透明质酸酶、tPA 和 Plasmin 等, 目前研究最多且效果最佳的是 Ocriplasmin。Ocriplasmin 是一种具有抗纤维连接蛋白和层粘连蛋白 (玻璃体视网膜界面的成分) 活性的重组蛋白酶, 能够诱导玻璃体液化和促进玻璃体后皮质从视网膜表面脱离。临床上常用剂量为 125 μg/mL。

Stalmans 等^[13]对 Ocriplasmin 进行 III 期临床试验, 纳入 652 例 VMA, 其中 464 例玻璃体腔注射 Ocriplasmin, 188 例注射安慰剂, 注射 28d 后, Ocriplasmin 组 PVD 发生率为 26.5%, 而安慰剂组 PVD 发生率为 10.1%。在 153 例 MH

中(直径 $<400\mu\text{m}$),其中106例玻璃体腔注射 Ocriplasmin,另外47例玻璃体腔注射安慰剂,Ocriclasmin组的MH闭合率为40.6%,而安慰剂组MH闭合率为10.6%。2012年,Ocriclasmin被FDA批准上市。Haller等^[14]对已完成的Ⅲ期临床试验进行分析发现,在注射Ocriclasmin 6mo后MH闭合率与注射Ocriclasmin 28d后相似(Ocriclasmin组MH闭合率为40.6%,安慰剂组为17.0%)。亚组分析显示,小(直径 $<250\mu\text{m}$)、中等($250\mu\text{m} < \text{直径} < 400\mu\text{m}$)和大(直径 $>400\mu\text{m}$)的MH在玻璃体腔注射Ocriclasmin 6mo后MH的闭合率分别为58.3%、36.8%和0%。Dugel等^[15]进行为期2a的OASIS试验后发现Ocriclasmin组MH闭合率为30.0%,安慰剂组为15.4%。注射Ocriclasmin最常见的副作用为飞蚊症、闪光感、结膜下出血、色觉障碍和短暂视力丧失等^[13,16-17]。此外,通过OCT还能观察外层视网膜的变化、椭圆体带短暂的模糊和光感受器层的中断^[18-20]。与安慰剂比较,Ocriclasmin在VMT解除和MH闭合方面有明显优势,但副作用的发生率高于安慰剂组(严重并发症两组相似)。近期,OASIS试验结果显示玻璃体腔注射Ocriclasmin是长期有效和安全的,未出现严重的并发症^[15]。因此对于早期孔径较小的IMH,Ocriclasmin可以作为一种选择,但仍需大样本及长期的临床研究观察。

3 气体玻璃体溶解术

气体玻璃体溶解术(pneumatic vitreolysis,PVL)是指玻璃体腔注气术后膨胀性气体与玻璃体相互作用,加速玻璃体液化,同时顶压黄斑区神经上皮,从而诱导PVD、解除VMT和促进MH愈合。Chan等^[21]在1995年报道了19例I~Ⅲ期的MH,在接受玻璃体腔注射膨胀性气体2~9wk内,18例发生完全性PVD,6例Ⅱ期MH闭合,但Ⅲ期MH没有闭合。其后部分学者研究显示,PVL造成PVD发生率在50%~100%,Ⅱ期MH闭合率25%~83.3%^[22-26],但因样本数量偏少,而缺乏说服力。2017年Chan等^[11]纳入了50例VMT,伴或不伴有Ⅱ期MH。经睫状体平坦部注射0.2~0.3mL C_3F_8 气体。PVD成功率达到86%,Ⅱ期MH愈合率64%,且患者视力改善。安全性方面,2例发生了眼部并发症。1例注气后VMT解除,但出现了Ⅱ期MH;另1例曾接受Ocriclasmin治疗,注气后出现了视网膜脱离。以上2例均接受了玻璃体切除手术治疗。

相对于玻璃体切割术而言,气体玻璃体溶解术的优势包括操作简单、手术风险小,表面麻醉下即可进行,手术损伤小、并发症少、住院时间短甚至不需住院,以及治疗费用低等。最重要的是,即使手术失败,再次手术方式的选择并不受前次手术的影响。但仍需要前瞻性研究来探究该治疗方案的适应证、成功率及并发症。

4 手术治疗

4.1 内界膜剥除术 经睫状体平坦部玻璃体切割术(pars plana vitrectomy,PPV)联合ILM剥除术是治疗IMH患者的常用手术方式^[27]。ILM是各种细胞成分如肌成纤维细胞、视网膜色素上皮细胞等增殖的支架,细胞增殖产生了视网膜切线方向的牵拉力。术中剥除ILM能有效去除其上附着的收缩性组织,解除黄斑中心凹切线方向的牵拉力,防止黄斑前膜的产生,同时刺激Müller分泌,促进IMH愈合^[28-29]。2014年的一项Meta分析显示行ILM剥除的IMH患者术后MH闭合率明显高于未剥除ILM的患者^[30]。2016年的一项Meta分析显示ILM剥除组MH的

复发率为1.18%,ILM未剥除组MH的复发率为7.12%^[31]。因此,剥除ILM是治疗IMH的更好选择。对于剥除ILM的直径,Goker等^[32]认为,与MH未闭合组相比,闭合组ILM剥除的范围更大。Modi等^[33]认为,与ILM剥除直径为5mm组相比,剥除直径为3mm组的MH闭合率方面相似,但视觉功能提高更好及神经纤维层的破坏更少。虽然PPV联合ILM剥除术可以提高IMH的闭合率,但是,ILM剥除术后黄斑区可能会发生解剖和功能的变化,包括内层视网膜的损伤、视网膜色素上皮层缺失、游离的神经纤维层、视敏度下降以及旁中心暗点等^[34-37]。此外,ILM的剥除增加了液体进入内层视网膜的机会。对于直径较大的MH,行ILM剥除术后,术后视力通常 <0.2 ,且MH的闭合率下降,常需要行二次手术^[38]。

4.2 经典内界膜瓣翻转技术 2010年Michalewska等^[38]首次报道内界膜瓣翻转技术(inverted internal limiting membrane flap technique)治疗直径 $>400\mu\text{m}$ 的MH,对于术后MH闭合率的提高及功能的恢复均取得了较好效果。手术方法为玻璃体切割术后剥除MH周围约2个视盘直径大小的ILM,但MH边缘的ILM不剥除,然后将孔周留下的ILM翻转覆盖于MH上,玻璃体腔填充气体,术后保持一定时间的俯卧位。

内界膜瓣翻转技术的优势为剥除一部分的ILM解除了MH周围切线方向的牵引力,而留下覆盖于MH上的ILM激发了视网膜内及ILM表面的神经胶质细胞的增生,并且提供细胞增生的支架,促进MH闭合。对于直径较大的MH,与ILM剥除术相比,内界膜瓣翻转技术可提高术后MH的闭合率、降低二次手术风险以及更好的视觉功能恢复。此外,神经胶质细胞的增生有利于黄斑中心凹处光感受器细胞的复位,这可能是术后视力提高的原因。

4.3 改良的内界膜瓣翻转技术 2014年Shin等^[39]提出重水辅助单层内界膜瓣翻转技术(perfluorononane-assisted single-layered inverted internal limiting membrane flap technique)。在术中,从MH上方边缘选取直径为1个视盘大小的ILM瓣,撕除或者不撕除ILM瓣周围其余ILM,翻转ILM瓣使之覆盖MH,中心凹上方的ILM瓣术中在重水及术后在重力作用下更有利于翻转ILM的稳定。并且覆盖于MH上的翻转ILM是单层的情况下,更有利于术后中心凹正常形态的恢复。

为了避免ILM剥离对视网膜神经上皮层的损伤,2015年Michalewska等^[40]尝试仅剥离MH颞侧ILM,即颞侧内界膜瓣翻转技术(temporal inverted internal limiting membrane flap technique)。术后,与经典的内界膜瓣翻转技术相比,颞侧内界膜瓣翻转技术可以达到相似的治疗效果,并减少视网膜神经纤维层的损伤。

2016年Andrew等^[41]在术中以MH为中心,直径为2个视旁大小的ILM剥除,但是没有把ILM完全从视网膜上剥离下来,而是与MH边缘的视网膜保持相连,将ILM植入MH中,并在MH表面覆盖低分子量的黏弹剂。与经典的内界膜瓣翻转技术相比,该技术允许植入裂孔中的ILM向各个方向折叠,且ILM瓣不易脱落。术后MH全部闭合,95.8%患者视力提高。

4.4 保留中心凹内界膜剥除术 对于早期直径较小的MH,2014年Ho等^[42]提出保留中心凹内界膜剥除术(foveola nonpeeling internal limiting membrane surgery),在

手术中,中心凹处 400 μm 直径的 ILM 被保留。对于早期直径较小的 IMH,中心凹处的结构损伤较小。与传统内界膜剥除手术相比,保留中心凹内界膜剥除术侵入性小,患者术后中心凹显微结构包括椭圆体带均恢复正常,最终视力更好,提示内界膜剥除手术中保留黄斑中心凹区域的 ILM 能有效预防内层视网膜损害并提高视力。

4.5 自体内界膜移植术 2014 年的一项 Meta 分析显示 PPV 联合 ILM 剥除术后, MH 闭合率超过 90%^[30]。尽管成功率很高,但仍有小部分手术失败。二次手术包括硅油填充^[43-44],再次气液交换^[45]和扩大内界膜剥除^[46]等,但成功率均不高。对于已经接受过 PPV 联合 ILM 剥除术治疗而 MH 未能关闭的 MH,可施行自体内界膜移植术 (autologous transplantation of the internal limiting membrane)^[47-51]。术中用染色剂对血管弓附近未剥除的 ILM 进行染色,剥除一定大小 ILM,将其移植到 MH 中。通过使用低分子量的黏弹剂、重水或者惰性气体等,保证 ILM 处于贴附状态。

自体内界膜移植术对于 ILM 剥除术后仍未闭合的 MH 具有重要的意义。与内界膜瓣翻转技术相似,均是利用 ILM 介导细胞增生而使 MH 闭合,也可以作为内界膜瓣翻转术中 ILM 瓣从视网膜表面撕裂时的一种补救方式。自体内界膜移植术虽然取得了较高的裂孔闭合率,但黄斑区功能的恢复仍然需要更长期的观察。

4.6 晶状体囊膜移植术 对于已经接受过 PPV 联合 ILM 剥除术治疗而 MH 未能关闭且血管弓 ILM 已经被剥除的患者,继续剥除周边的 ILM 非常困难,或者只能获得部分 ILM 碎片,Chen 等^[52]提出一种新的手术方式,即晶状体囊膜移植术 (lens capsular flap transplantation)。对于晶状体眼,白内障超声乳化吸除术中获得前囊膜;而对于人工晶状体眼,则可使用后囊膜。囊膜瓣被制成略大于 MH 直径并将其置于 MH 中。术后,接受前囊膜瓣移植的 10 例 MH, MH 全部闭合,而接受后囊膜瓣移植的 10 例 MH, 5 例 MH 全部闭合, 3 例部分闭合, 2 例没有闭合。后囊膜移植劣于前囊膜,一方面是因为后囊膜容易卷曲而不能充满 MH,后囊膜瓣在术后容易移位;另一方面是为了覆盖 MH,通常使用多个后囊膜瓣,而后囊膜瓣容易发生卷曲而相互分离,进而失去其桥接作用。虽然前囊膜组的 MH 闭合率高于后囊膜组,但两组视力提高相似。70% 患者术后视力提高,没有患者出现视力下降。

与 ILM 相同,晶状体囊膜瓣本质上也是基底膜,因而能介导细胞增生而使 MH 闭合。晶状体囊膜瓣移植技术有两方面的优势:(1)与内界膜相比,囊膜瓣的密度高,更容易将其放到指定的位置;(2)囊膜瓣更容易获得。而晶状体囊膜瓣移植术的缺点在于囊膜瓣透明,因而需要经过染色才能看清,而染色剂可能增加视网膜毒性。晶状体囊膜瓣移植术作为首次使用囊膜瓣治疗 MH 的手术方式,初期效果可喜,但仍需大样本和长期随访研究来观察其优缺点及长期效果。

4.7 其他手术方式 为提高 IMH 闭合率,部分学者尝试进行视网膜切开或按摩进而松解 MH 周围组织的牵拉,促进 MH 闭合。Alpatov 等^[53]将 MH 边缘的视网膜机械性地向中心牵拉,虽然 MH 闭合率有所提高,但视网膜受到机械性的损伤,术后视觉功能恢复并不理想。Reis 等^[54]在 MH 边缘一个 MH 直径处作 5 条向心性切开至 MH 边缘;Charles 等^[55]在 MH 颞侧做全层视网膜弓形切开,术后效

果均不佳。Mahajan 等^[56]在术中以 MH 为中心,一个视盘大小为直径的圆形区域内,使用视网膜刷先沿圆周,再由圆周向中心按摩 ILM,但按摩过程中对视网膜机械性的损伤及内界膜牵拉力解除的不确定性影响术后 MH 的闭合率及视觉功能的恢复。

5 小结

近年来,IMH 的治疗已经取得较好的疗效。治疗方案的成熟、改进以及创新为更多的患者带来福音。但在某些方面如治疗方案适应证的选择、手术方式的改进和治疗方案的创新等方面依然存在争议,仍然需要在今后临床实践中进一步研究和探讨。此外,还需要加强视网膜功能方面的基础研究,为治疗方案提供更为完善的理论基础。

参考文献

- McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, et al. Population - based incidence of macular holes. *Ophthalmology* 2009;116(7):1366-1369
- Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 2010;149(3):371-382
- Tzu JH, John VJ, Flynn HJ, et al. Clinical Course of Vitreomacular Traction Managed Initially by Observation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(5):571-576
- Theodossiadis GP, Grigoropoulos VG, Theodoropoulou S, et al. Spontaneous resolution of vitreomacular traction demonstrated by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):842-851
- John VJ, Flynn HJ, Smiddy WE, et al. Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. *Retina* 2014;34(3):442-446
- Garcia-Layana A, Garcia-Arumi J, Ruiz-Moreno JM, et al. A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. *J Ophthalmol* 2015;2015:809640
- Smiddy WE, Flynn HJ. Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):525-537
- Freund KB, Ciardella AP, Shah V, et al. Optical coherence tomography documentation of spontaneous macular hole closure without posterior vitreous detachment. *Retina* 2002;22(4):506-509
- Tadayoni R, Massin P, Haouchine B, et al. Spontaneous resolution of small stage 3 and 4 full - thickness macular holes viewed by optical coherence tomography. *Retina* 2001;21(2):186-189
- Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, et al. Three - dimensional imaging of macular holes with high - speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114(4):763-773
- Chan CK, Crosson JN, Mein CE, et al. Pneumatic vitreolysis for relief of vitreomacular traction. *Retina* 2017;37(10):1820-1831
- Kwok AK, Li WW, Pang CP, et al. Indocyanine green staining and removal of internal limiting membrane in macular hole surgery: histology and outcome. *Am J Ophthalmol* 2001;132(2):178-183
- Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 2012;367(7):606-615
- Haller JA, Stalmans P, Benz MS, et al. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology* 2015;122(1):117-122
- Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, et al. Results of the 2 - Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. *Ophthalmology* 2016;123(10):2232-2247
- Tibbetts MD, Reichel E, Witkin AJ. Vision loss after intravitreal ocriplasmin: correlation of spectral-domain optical coherence tomography and electroretinography. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(4):487-490
- Bandello F, La Spina C, Iuliano L, et al. Review and perspectives on pharmacological vitreolysis. *Ophthalmologica* 2013;230(4):179-185

- 18 Hager A, Seibel I, Riechardt A, *et al.* Does ocriplasmin affect the RPE-photoreceptor adhesion in macular holes? *Br J Ophthalmol* 2015;99(5):635-638
- 19 Kim JE. Safety and complications of ocriplasmin: ocriplasmin, ocriplasmin;oh, how safe art thou? *JAMA Ophthalmol* 2014;132(4):379-380
- 20 Freund KB, Shah SA, Shah VP. Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin. *Eye (Lond)* 2013;27(6):773-774
- 21 Chan CK, Wessels IF, Friedrichsen EJ. Treatment of idiopathic macular holes by induced posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1995;102(5):757-767
- 22 Day S, Martinez JA, Nixon PA, *et al.* Intravitreal sulfur hexafluoride injection for the treatment of vitreomacular traction syndrome. *Retina* 2016;36(4):733-737
- 23 Chen TC, Yang CH, Yang CM, *et al.* Intravitreal expansile gas in the treatment of early macular hole: reappraisal. *Ophthalmologica* 2012;228(3):159-166
- 24 Mori K, Saito S, Gehlbach P, *et al.* Treatment of stage 2 macular hole by intravitreal injection of expansile gas and induction of posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 2007;114(1):127-133
- 25 Jorge R, Costa RA, Cardillo JA, *et al.* Optical coherence tomography evaluation of idiopathic macular hole treatment by gas-assisted posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):869-871
- 26 Steinle NC, Dhoot DS, Quezada RC, *et al.* Treatment of vitreomacular traction with intravitreal perfluoropropane (C₃F₈) injection. *Retina* 2017;37(4):643-650
- 27 Gass CA, Haritoglou C, Schaumberger M, *et al.* Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2003;241(9):716-720
- 28 Cheng L, Freeman WR, Ozerdem U, *et al.* Prevalence, correlates, and natural history of epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology* 2000;107(5):853-859
- 29 Madi HA, Masri I, Steel DH. Optimal management of idiopathic macular holes. *Clin Ophthalmol* 2016;10:97-116
- 30 Spiteri CK, Lois N, Scott NW, *et al.* Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology* 2014;121(3):649-655
- 31 Rahimy E, McCannel CA. Impact of internal limiting membrane peeling on macular hole reopening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina* 2016;36(4):679-687
- 32 Goker YS, Koc M, Yuksel K, *et al.* Relationship between Peeled Internal Limiting Membrane Area and Anatomic Outcomes following Macular Hole Surgery: A Quantitative Analysis. *J Ophthalmol* 2016;2016:5641273
- 33 Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. Comparative analysis of outcome with variable diameter internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole repair. *Retina* 2017;37(2):265-273
- 34 Kim JH, Kang SW, Park DY, *et al.* Asymmetric Elongation of Foveal Tissue after Macular Hole Surgery and Its Impact on Metamorphopsia. *Ophthalmology* 2012;119(10):2133-2140
- 35 Alkabes M, Salinas C, Vitale L, *et al.* En Face Optical Coherence Tomography of Inner Retinal Defects after Internal Limiting Membrane Peeling for Idiopathic Macular Hole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;11(52):8349-8355
- 36 Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, *et al.* Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2012;96(12):1513-1516
- 37 Balducci N, Morara M, Veronese C, *et al.* Retinal nerve fiber layer thickness modification after internal limiting membrane peeling. *Retina* 2014;34(4):655-663
- 38 Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, *et al.* Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique for Large Macular Holes. *Ophthalmology* 2010;117(10):2018-2025
- 39 Shin MK, Park KH, Park SW, *et al.* Perfluoron-Octane-Assisted Single-Layered Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique for Macular Hole Surgery. *Retina* 2014;9(34):1905-1910
- 40 Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, *et al.* Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: A Comparative Study. *Retina* 2015;35(2015):1844-1850
- 41 Andrew N, Chan WO, Tan M, *et al.* Modification of the Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique for the Treatment of Chronic and Large Macular Holes. *Retina* 2016;36(4):834-837
- 42 Ho T, Yang C, Huang J, *et al.* Foveola nonpeeling internal limiting membrane surgery to prevent inner retinal damages in early stage 2 idiopathic macula hole. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol* 2014;252(10):1553-1560
- 43 Lappas A, Foerster AM, Kirchoff B. Use of heavy silicone oil (Densiron-68) in the treatment of persistent macular holes. *Acta Ophthalmol* 2009;87(8):866-870
- 44 Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Vento A, *et al.* Heavy silicone oil (Densiron-68) for the treatment of persistent macular holes: Densiron-68 endotamponade for persistent macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(11):1471-1476
- 45 Rao X, Wang NK, Chen YP, *et al.* Outcomes of outpatient fluid-gas exchange for open macular hole after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):326-333
- 46 Che X, He F, Lu L, *et al.* Evaluation of secondary surgery to enlarge the peeling of the internal limiting membrane following the failed surgery of idiopathic macular holes. *Exp Ther Med* 2014;7(3):742-746
- 47 Dai Y, Dong F, Zhang X, *et al.* Internal limiting membrane transplantation for unclosed and large macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(11):2095-2099
- 48 De Novelli FJ, Preti RC, Ribeiro MM, *et al.* Autologous Internal Limiting Membrane Fragment Transplantation for Large, Chronic, and Refractory Macular Holes. *Ophthalmic Res* 2015;55(1):45-52
- 49 Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, *et al.* Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol* 2014;157(4):861-869
- 50 Park SW, Pak KY, Park KH, *et al.* Perfluoronoctane Assisted Free Internal Limiting Membrane Flap Technique for Recurrent Macular Hole. *Retina* 2015;35(12):2652-2656
- 51 Pires J, Nadal J, Gomes NL. Internal limiting membrane translocation for refractory macular holes. *Br J Ophthalmol* 2017;101(3):377-382
- 52 Chen SN, Yang CM. Lens capsulap flap transplantation in the management of refractory macular hole from multiple etiologies. *Retina* 2016;36(1):163-170
- 53 Alpatov S, Shchuko A, Malyshev V. A new method of treating macular holes. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(2):246-252
- 54 Reis R, Ferreira N, Meireles A. Management of Stage IV Macular Holes: When Standard Surgery Fails. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3(2):240-250
- 55 Charles S, Randolph JC, Neekhra A, *et al.* Arcuate retinotomy for the repair of large macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44(1):69-72
- 56 Mahajan VB, Chin EK, Tarantola RM, *et al.* Macular Hole Closure With Internal Limiting Membrane Abrasion Technique. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(6):635-641